

401198

PATENTE DE INVENCION

SE- 21 14 420.

401198

401198



Memoria Descriptiva

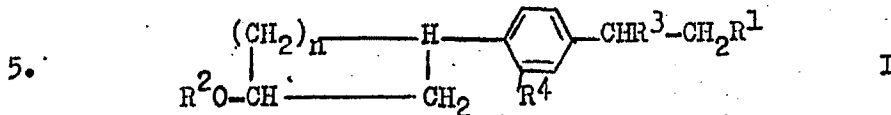
sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION LE DERIVADOS DE  
FENILALCANOL SUSTITUIDOS.

Int. Cl.<sup>2</sup>: C07D/A61K

Solicitante MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG,  
entidad alemana, residente en Darmstadt, República  
Federal Alemana.-

La presente invención se refiere a un proce-  
dimiento para la obtención de derivados de fenilalcanol  
sustituídos de fórmula general I



401198

5 MAR. 1952



- en la que  $R^1$  significa OH, alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, cicloalcoxi con hasta 6 átomos de carbono, ariloxi con 6 a 12 átomos de carbono, aralcoxi con 7 a 12 átomos de carbono o aciloxi con hasta 18, preferentemente hasta 6 átomos de carbono,  $R^2$  significa H, alquilo con hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, arilo con 6 a 12 átomos de carbono, aralquilo con 7 a 12 átomos de carbono o acilo con hasta 18, preferentemente hasta 6 átomos de carbono,  $R^3$  significa H ó  $CH_3$ ,  $R^4$  significa Cl, Br ó  $CH_3$  y n representa 2 ó 3, así como sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles, y sus sales amónicas cuaternarias.
- 5.
- 10.

- Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I, así como sus sales fisiológicamente compatibles, con buena compatibilidad, tienen un excelente efecto antiflogístico que va acompañado de un buen efecto analgético y antipirético. Además tienen efectos bacterioestáticos, bactericidas, antiprotozoicos, diuréticos, reductores de nivel de azúcar en la sangre, coleréticos, reductores del nivel de colesteroína en la sangre y protector contra las radiaciones. Los compuestos de fórmula I y sus sales fisiológicamente compatibles se pueden emplear por lo tanto como medicamentos y también como productos intermedios para la obtención de otros medicamentos.
- 15.
- 20.
- 25.

- El objeto de la presente invención son, por lo tanto, los derivados de fenilalcoanol sustituidos de fórmula I, así como sus sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias.
- 30.

25 MAR.



401198

Objeto de la presente invención son, además, los compuestos de las siguientes fórmulas preferentes Ia a Iq, así como sus sales de adición de ácido y sales amónicas cuaternarias, que corresponden a la fórmula I y donde los restos que no se especifican especialmente tienen el significado arriba indicado pero donde, sin embargo, en

- Ia  $R^1 = OH$
- Ib  $R^1 = O\text{-acilo}$
- 10. Ic  $R^1 = OH, n = 3$
- Id  $R^1 = O\text{-acilo}, n = 3$
- Ie  $R^2 = OH$
- If  $R^2 = O\text{-acilo}$
- Ig  $R^2 = OH, n = 3$
- 15. Ih  $R^2 = O\text{-acilo}, n = 3$
- Ii  $R^3 = CH_3$
- Ij  $R^4 = Cl$
- Ik  $R^1 = OH, R^3 = CH_3, n = 3$
- Il  $R^1 = OH, R^2 = OH, R^3 = CH_3, R^4 = Cl$
- 20. Im  $R^1 = O\text{-acilo}, R^2 = OH, R^3 = CH_3, R^4 = Cl$
- In  $R^1 = O\text{-acilo}, R^2 = O\text{-acilo}, R^3 = CH_3, R^4 = Cl$
- Io  $R^1 = OH, R^2 = OH, R^3 = CH_3, R^4 = Cl, n = 3$
- Ip  $R^1 = O\text{-acilo}, R^2 = OH, R^3 = CH_3, R^4 = Cl, n = 3$
- Iq  $R^1 = O\text{-acilo}, R^2 = O\text{-acilo}, R^3 = CH_3, R^4 = Cl,$   
25.  $n = 3$

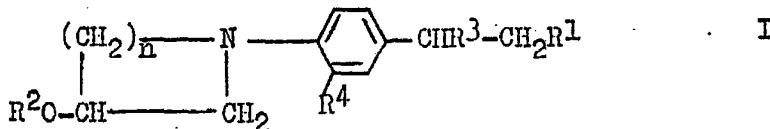
donde acilo significa un resto de ácido que contiene hasta 18, preferentemente hasta 6 átomos de carbono.

Además, es objeto de la invención un procedimiento para la obtención de derivados de fenilalcanol sustituido de fórmula general I

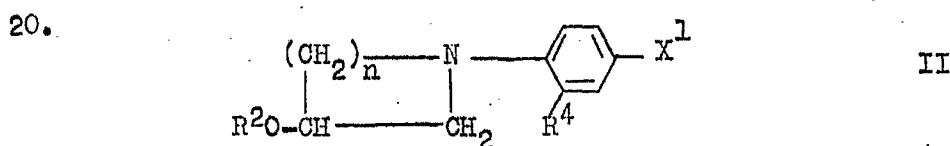
30.

5 MAR. 1972

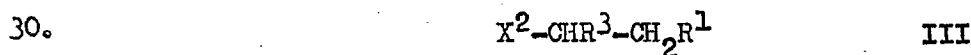
401198



5. en la que R<sup>1</sup> significa OH, alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, cicloalcoxi con hasta 6 átomos de carbono, ariloxi con 6 a 12 átomos de carbono, aralcoxi con 7 a 12 átomos de carbono o aciloxi con hasta 18 átomos de carbono, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, R<sup>2</sup> significa H, alquilo con hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, arilo con 6 a 12 átomos de carbono, aralquilo con 7 a 12 átomos de carbono o acilo con hasta 18 átomos de carbono, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, R<sup>3</sup> significa H ó CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> significa Cl, Br ó CH<sub>3</sub> y n significa 2 ó 3, así como sus sales de adición de ácido y sus sales amónicas cuaternarias, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II



25. en la que X<sup>1</sup> representa un resto transformable en la agrupación de fórmula -CHR<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>R<sup>1</sup> (= Z<sup>1</sup>), se hace reaccionar con un medio que transforme el grupo X<sup>1</sup> en la agrupación de fórmula Z<sup>1</sup>, o porque un compuesto de fórmula III

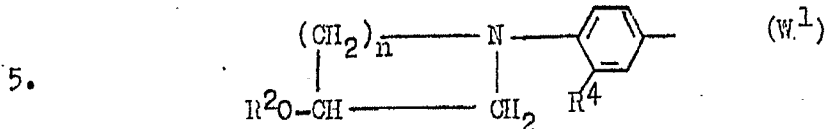


25 MAR. 1972



# 401198

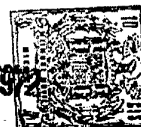
en la que X<sup>2</sup> significa un resto transformable en la agrupación de fórmula



10. se hace reaccionar con un medio que transforma el grupo X<sup>2</sup> en una agrupación de fórmula W<sup>1</sup>, y/o porque, en caso dado, un compuesto obtenido de fórmula I se transforma en otro compuesto de fórmula I y/o porque, en caso dado, un compuesto obtenido de fórmula I se transforma en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles o en sus compuestos amónicos cuaternarios, o se libera de sus sales de adición de ácido,
15. y porque los racematos, o las mezclas de racematos, en caso dado obtenidos, se separan en los racematos puros y/o enantiómeros.

- Además, es objeto de la invención un procedimiento para la obtención de preparados farmacéuticos que se caracteriza porque, como mínimo, un compuesto de fórmula general I, en caso dado como mínimo, junto con un material auxiliar o de carga sólido, líquido o semilíquido y en caso dado como mínimo, junto con otra sustancia activa, se ponen en una forma de dosificación adecuada, así como los preparados farmacéuticos que contienen una dosis eficaz de un compuesto de fórmula I, como mínimo, junto con un material de carga o adicional sólido, líquido o semi-líquido, especialmente los preparados farmacéuticos conteniendo 0,1 a
- 20.
- 25.
30. 100 mg de un compuesto de fórmula I, como mínimo, junto

5 MAR. 1972



401198

con un material de carga o adicional sólido, líquido o semi-líquido, y a un procedimiento para lograr un efecto antiflogístico, analgético y/o antipirético en los seres vivientes, caracterizado porque se administra una dosis eficaz de un compuesto de fórmula I.

5.

Objeto de la presente invención es también el empleo de los compuestos de fórmula I para la obtención de medicamentos.

10.

En las fórmulas anteriores  $R^1$  a  $R^4$ ,  $n$ ,  $X^1$  y  $X^2$  tienen los significados indicados.  $R^1$  significa, además de un grupo OH libre, un grupo OH eterado o esterificado. Si  $R^1$  es un grupo OH eterado entonces se trata, por ejemplo, de grupos alcoxi, tales como grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec.butoxi, isobutoxi, terc.butoxi, amiloxi, isoamiloxi, hexiloxi, o isohexiloxi; grupos cicloalcoxi, tales como grupos ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi; grupo heterocicloalcoxi, tales como grupos tetrahidrofuran-2'-iloxi, tetrahidropiran-2'-iloxi, 4'-alcoxitetrahidropiran-4'-iloxi; grupos ariloxi, tales como grupos fenoxi, p-toliloxi, xililoxi o naftiloxi; grupos aralcoxi, tales como grupos benciloxi, 1-feniletiloxi o 2-feniletiloxi.

15.

20.

25.

30.

Cuando  $R^1$  significa un grupo OH esterificado entonces está preferentemente esterificado con un ácido carboxílico o sulfónico saturado o insaturado, alifático, cicloalifático, aromático, aralifático o heterocíclico, sustituido o sin sustituir. Ácidos carboxílicos preferentes son los ácidos grasos con 1 a 18 átomos de carbono, especialmente con 1 a 6 átomos de carbono.

5 MAR. 1977



401198

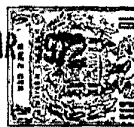
no, tales como el ácido fórmico, acético, propiónico, butírico, isobutírico, valérico, isovalérico, caprónico, isocaprónico, oenántico, caprílico, caprínico, laurínico, mirístico, palmitico o esteárico, pero también se puede tratar de otros ácidos carboxílicos, tales como del ácido pivalico, dietilacético, oxálico, malóico, succínico, pimélico, acrílico, fumárico, maléico, ciclohexancarboxílico, benzoico, fenilacético, fenilpropiónico, glucóico, furan-2-carboxílico, nicotínico o isonicotínico.

Además, el grupo OH puede estar también esterificado con ácidos sulfónicos, tales como ácido metanosulfónico, etanodisulfónico,  $\beta$ -hidroxietanosulfónico, p-tolueno-sulfónico, p-bromobenzenosulfónico, naftalinmono- y -disulfónico o ácido camfersulfónico, pero también con ácidos inorgánicos, preferentemente ácido sulfúrico o ácidos fosfóricos, tales como ácido ortofosfórico.

$R^2$  significa, además de H, alquilo con hasta 6 átomos de carbono o acilo con hasta 18, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec.butilo, isobutilo, n-pentilo, isopentilo, n-hexilo o isohexilo; como restos acilo entran en consideración, por ejemplo, los de los ácidos indicados arriba para  $R^1$ .

$X^1$  es un resto que se puede transformar en la agrupación de fórmula  $Z^1$ . En especial se trata de grupos de fórmula  $-CHR^3-A$ , donde A representa un resto que por reacción con un medio de reducción se puede transformar en un resto  $-CH_2R^1$ . El resto A es, por lo

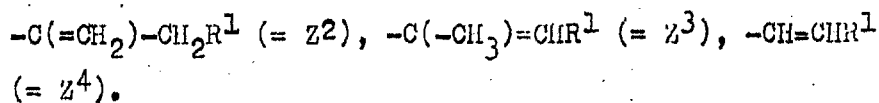
25 MAR 1972



401198

- tanto, por ejemplo, un grupo aldehído, que se puede presentar también en forma funcionalmente modificada, por ejemplo, como grupo acetal, tal como un grupo dialquilacetálico; preferentemente un grupo dimetil- ó dietilacetálico, o como grupo alquilenacetálico, preferentemente un grupo etilenacetálico o 1,2-propilenacetálico; o un grupo carboxilo, en caso dado funcionalmente modificado, preferentemente un grupo alcóxicarbonilo con hasta 7 átomos de carbono, especialmente un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o isopropóxicarbonilo, o un grupo aralcóxicarbonilo con hasta 9 átomos de carbono, especialmente un grupo benciloxicarbonilo; pero también puede ser un grupo de haluro carboxílico, preferentemente un cloruro o bromuro; un grupo anhídrido carboxílico con hasta 16 átomos de carbono, preferentemente un grupo acetóxicarbonilo; un grupo azida o amida carboxílico; o un grupo nitrilo.

20.  $X^1$  puede ser también, por ejemplo, uno de los siguientes grupos  $Z^2$  a  $Z^4$ :



25.  $X^1$  puede ser, además, un grupo de fórmula  $-CHR^3-CH_2Y$ , en la que Y significa Cl, Br, I ó un grupo OH reactivamente modificado, por ejemplo, un grupo alquilsulfoniloxi con hasta 4 átomos de carbono, preferentemente un grupo metanosulfoniloxi o etanosulfoniloxi, o un grupo arilsulfoniloxi con hasta 10 átomos de carbono, preferentemente un grupo p-tolilsulfoniloxi ó un grupo p-bromosulfoniloxi, pero también puede represen-
- 30.

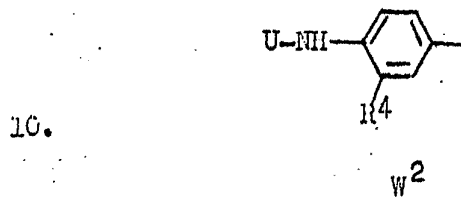
401198



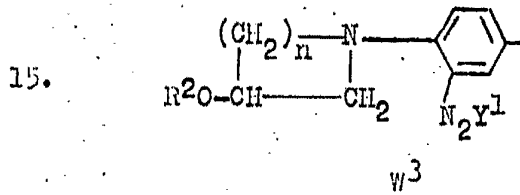
tar un grupo tetrahidropiraniiloxi.

X<sup>1</sup> puede significar, finalmente, también un grupo oxiran-2-ilo o 2-metil-oxiran-2-ilo.

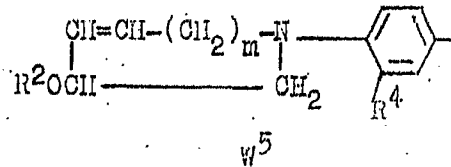
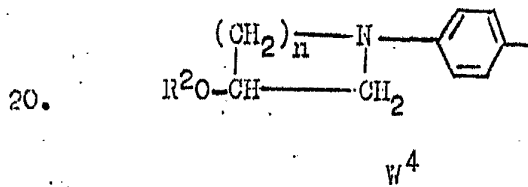
X<sup>2</sup> es un resto que se puede transformar en una agrupación de fórmula W<sup>1</sup>. Aquí se trata preferentemente de una de las siguientes agrupaciones W<sup>2</sup> a W<sup>6</sup>:



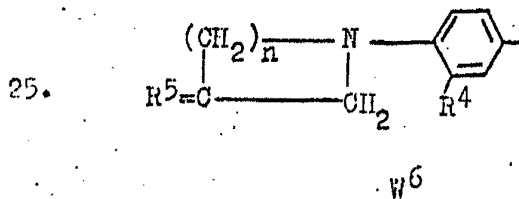
en la que U significa  
 Y-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH(OR<sup>2</sup>)-CH<sub>2</sub>-,  
 Y-CH<sub>2</sub>-CH(OR<sup>2</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-,  
 CH<sub>2</sub>-CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- ó  
  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH-CH<sub>2</sub>-



en la que Y<sup>1</sup> significa Cl ó Br



en la que m es (n-2)



30. en la que R<sup>5</sup> significa (H,Y), (H,OH) u O, y M es un equivalente de un átomo de metal, preferentemente Na ó K.

401198

25 MAR 1952



- A continuación se entiende por "disolventes usuales" un disolvente inerte, adecuado para la reacción en cuestión, especialmente agua; un hidrocarburo tal como heptano, ciclohexano, benceno o tolueno; un
5. hidrocarburo halogenado, tal como cloroformo, cloruro etilénico, hexaclorobutadieno o clorobenceno; un alcohol tal como metanol, etanol, etilenglicolmonoetiléter ó terc.butanol; un éter, tal como dietiléter, etilenglicoldimetiléter, tetrahidrofurano o dioxano;
10. una cetona, tal como acetona, butanona o acetofenona; un éster, tal como acetato de etilo; un disolvente aprótico-dipolar, tal como dimetilformamida, acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo, tetrametilúrea, tetrahidrotiofen-1,1-dióxido, carbonato de propileno o hexametilfosforotriamida; o una mezcla de estos disolventes.
- 15.

- En los compuestos de partida de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-A$ ; A = carboxilo en caso dado funcionalmente modificado) se trata preferentemente de ácidos 3-cloro-4-(3-hidroxi-pirrolidino)- ó -piperidino)-fenilacéticos sustituidos, o bien ácidos 2- $\sqrt{3}$ -cloro-4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenil $\sqrt{7}$ - ó -hidroxipiperidino)-fenil $\sqrt{7}$ -propiónicos sustituidos, o bien de sus ésteres, preferentemente sus ésteres de alquilo, especialmente sus ésteres de metilo o de etilo, sus haluros de ácido, preferentemente sus cloruros o bromuros, sus anhídridos, en caso dado sus anhídridos mixtos con otros ácidos, sus azidas de ácido, amidas o nitrilos. Pero también pueden ser los correspondientes ácidos sustituidos en
- 20.
- 25.
30. la posición 3 del anillo fenílico por Br ó  $CH_3$  (en lu-

25 MAR. 1972




401198

gar de Cl), o bién sus derivados funcionales arriba mencionados.

5. Los compuestos de partida de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-A$ ; A = carboxilo en caso dado funcionalmente modificado) son conocidos ó se pueden obtener según procedimientos descritos en la literatura.

10. Así se obtienen, por ejemplo, las amidas de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-CONH_2$ ) vertiendo en una solución acuosa en exceso de amoniaco los correspondientes cloruros o bromuros de ácido carboxílicos (estos se obtienen a su vez mediante tratamiento de los ácidos libres con un cloruro o bromuro de ácido inorgánico, tal como  $SOCl_2$ ,  $SO_2Cl_2$ ,  $PCl_3$ ,  $PCl_5$ ,  $POCl_3$ ,  $PBr_3$ ,  $POBr_3$ ). Empleando en lugar de amoniaco una mono- o dialquilamina, entonces se obtienen las correspondientes mono- o dialquilamidas. 15. Las azidas de ácido de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-CON_3$ ) se obtienen según métodos conocidos, por ejemplo, por reacción de los haluros de ácido con  $NaN_3$ .

20. Los anhídridos de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-COOCOR^6$ ,  $R^6 =$  un resto orgánico arbitrario, preferentemente sin embargo  $CH_3-$  ó  $(CH_2)_n-$  ó  $R^2O-CH(CH_2)_n-N(CH_2)_2-$    $-)$ ,

se obtienen según métodos conocidos, por ejemplo, por reacción de sales de metal alcalino de ácidos de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-COOH$ ) con una cantidad equimolar de un haluro de ácido, o por calentamiento del ácido de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-COOH$ ) con anhídrido acético; para obtener los anhídridos mixtos con ácido acético se pueden hacer reaccionar los ácidos de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-COOH$ ) también con cetenos. 25. 30.

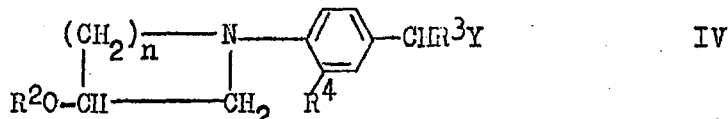
25 MAR 1958

401198



Los nitrilos de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-CN$ ) se obtienen, por ejemplo, en forma conocida de los compuestos de fórmula IV

5.

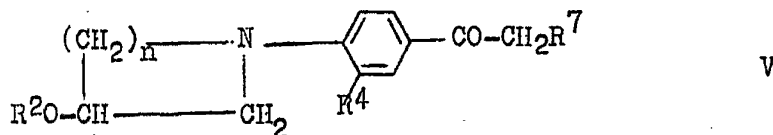


por reacción con un cianuro inorgánico, preferentemente NaCN ó KCN.

10.

En algunos casos se logra obtener también un nitrilo de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-CN$ ) por disociación de agua de una amida de fórmula XX ( $X^1 = -CHR^3-CONH_2$ ). Los aldehidos de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-CHO$ ) se obtienen, por ejemplo, por reacción de una acetofenona de fórmula V ( $R^7 = H$ )

15.



con cloruro metoximetiltrifenilfosfónico y ulterior hidrólisis ácida.

20.

Los alcoholes alílicos sustituidos en la posición 2, o bien sus derivados funcionales de fórmula II ( $X^1 = Z^2$ ) se obtiene, por ejemplo, por reacción de una  $\alpha$ -alcoxi-acetofenona de fórmula V ( $R^7 = OR^8$ ;  $R^8 =$  alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, cicloalcoxi con hasta 6 átomos de carbono, ariloxi con 6 a 12 átomos de carbono, aralcoxi con 7 a 12 átomos de carbono o aciloxi con hasta 18, preferentemente hasta 6 átomos de carbono) por reacción con bromuro trifenilmetilfosfónico y fenillitio.

30.

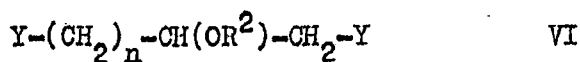


401198

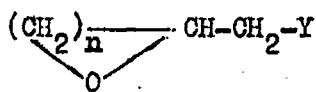
5. Los viniléteres, o bien vinilésteres de fórmula II ( $X^1 = Z^3$  ó  $Z^4$ ) se obtienen, por ejemplo, a partir de los aldehidos de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-CHO$ ) por calentamiento en una mezcla de un anhídrido de ácido y de una sal alcalina del mismo ácido. Preferentemente se emplean los acetatos enólicos, que se obtienen de los aldehidos de fórmula II por calentamiento con anhídrido acético/acetato de sodio.

10. Los óxidos estirénicos II ( $X^1 =$  grupo oxiran-2-ilo ó 2-metil-oxiran-2-ilo) se obtienen a partir de los estirenos correspondientes según métodos conocidos, por ejemplo, por tratamiento con ácido trifluorperacético o ácido perbenzoico.

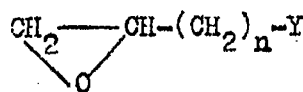
15. Los compuestos de fórmula III ( $X^2 = W^2$ ) se pueden obtener según procedimientos en si conocidos por reacción de compuestos de fórmula VI



20. o de compuestos de fórmulas VIIa ó VIIb

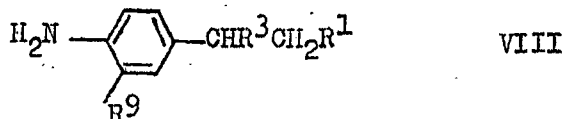


VIIa



VIIb

25. con un compuesto de fórmula VIII ( $R^9 = R^4$ )

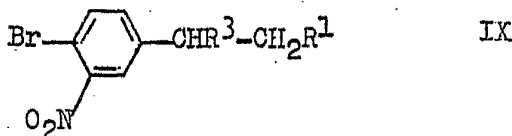


30. Las sales diazoicas de fórmula III ( $X^2 = W^3$ ) se obtienen, por ejemplo, según métodos en si conocidos,



401198

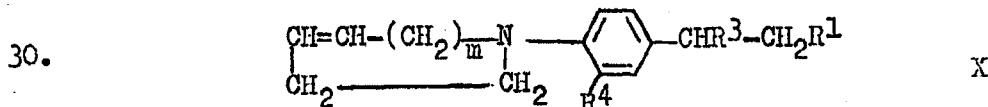
por ejemplo, por reacción de un compuesto de fórmula IX



10. con una 3-hidroxi-piridina o 3-hidroxi-pirrolidina, o bien sus derivados O-alquílicos u O-acílicos, reducción del grupo nitro, preferentemente con un metal no noble en solución ácido mineral, por ejemplo, con Fe en HCl diluido, o por hidrogenación catalítica; pero también en medio alcalino, por ejemplo, con polvo de Zn en NaOH acuoso; así como ulterior diazotación a temperaturas entre -20° y +5°, preferentemente a 0° en solución acuosa ácido clorhídrica o bromhídrica, mediante
15. adición de la cantidad calculada de un nitrito inorgánico, preferentemente NaNO<sub>2</sub> ó KNO<sub>2</sub>. Pero también se puede trabajar en uno de los disolventes orgánicos usuales y lograr la diazotación por adición de un nitrito orgánico, tal como nitrito n-butílico, nitrito n-amílico o nitrito isoamílico, preferentemente en presencia de HCl ó HBr.
- 20.

25. Los compuestos de fórmula III ( $X^2 = W^4$ ) se obtienen, por ejemplo, de los 2-(4-aminofenil)-etanolos o -propanoles de fórmula VIII ( $R^9 = H$ ) por reacción con compuestos de fórmula VI, VIIa ó VIIb.

Los compuestos de fórmula III ( $X^2 = W^5$ ) se obtienen, por ejemplo, en forma en sí conocida, de los compuestos de fórmula X





401198

- por bromación, preferentemente con un bromuro tal como n-bromosuccinimida en un disolvente usual a temperaturas entre 20 y 120°, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente, en caso dado bajo radiación simultánea de luz, preferentemente de onda corta, y ulterior solvólisis. Según el medio de solvización empleado se obtienen bien alcoholes de fórmula III ( $X^1 = W^5$ ;  $R^2 = H$ ) o ésteres de fórmula III ( $X^2 = W^5$ ;  $R^2 = \text{acilo}$ ).
- 5.
10. Los compuestos de fórmula III ( $X^2 = W^6$ ;  $R^5 = O$ ) se pueden obtener, por ejemplo, de los compuestos de fórmula IX por reacción con 3-piperidon- o 3-pirrolidon-etilencetal, ulterior reducción del grupo nitro, diazotación e intercambio del grupo diazoico por cloro o bromo bajo saponificación simultánea del grupo cetal.
- 15.
- Si  $R^5$  significa, por ejemplo, (H, Br) entonces se obtienen los correspondientes compuestos de fórmula III por bromación de los compuestos de fórmula X y ulterior hidrogenación.
- 20.
- Los compuestos de fórmula I se obtienen de los compuestos de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-A$ ) según la presente invención, fácilmente por tratamiento con un medio reductor, preferentemente cededor de hidrógeno, especialmente con un hidruro complejo de metal.
- 25.
- Como medio de reducción se puede emplear también hidrógeno catalíticamente activado, hidrógeno en statu nascendi o medios de reducción químicos.
- Para las hidrogenaciones catalíticas son adecuados como catalizadores, por ejemplo, los cataliza-
- 30.

401198<sup>25</sup> MAR.



5. dores de metal noble, de níquel y de cobalto, para la reducción de derivados de ácido carboxílico, además, también los catalizadores mixtos, tales como óxido de cobre-cromo. Los catalizadores de metal noble se pueden presentar sobre soportes (por ejemplo, platino sobre carbón, paladio sobre carbonato de calcio o carbonato de estroncio), como catalizadores de óxido (por ejemplo, óxido de platino) o como catalizadores de metal de partículas finas. Los catalizadores de níquel y de cobalto se emplean convenientemente como metales de Raney, níquel sobre tierra de infusorios o piedra pomez como soporte.

15. La hidrogenación se puede realizar a temperatura ambiente y presión normal o también a temperatura más elevada y/o presión más alta. Preferentemente se trabaja a presiones entre 1 y 100 atmósferas, ocasionalmente, tal como para la hidrogenación de ésteres con, por ejemplo, acetato de  $\text{Co}^{\text{II}}$ , también a presiones más altas y a temperaturas entre 80° y 200°, ante todo entre temperatura ambiente y +100°. La reacción se realiza convenientemente en presencia de uno de los disolventes usuales. Para la hidrogenación se pueden emplear los compuestos libres o las sales correspondientes, por ejemplo, los hidrocloruros o las sales sódicas.

25. En la hidrogenación de enlaces múltiples se trabaja preferentemente a presión normal de manera que la hidrogenación se interrumpa después de la recepción de la cantidad de hidrógeno calculada. En principio se puede trabajar en zona ácida, neutra o básica.
- 30.

401198

25 MAR. 1972



- Como método de reducción en general se puede emplear la reacción con hidrógeno nascente. Este se puede producir, por ejemplo, mediante tratamiento de metales con ácidos o bases. Así se puede emplear, por ejemplo, una mezcla de cinc con ácido o lejía alcalina, de hierro con ácido clorhídrico o ácido acético o de estaño con ácido clorhídrico. También es adecuado el empleo de sodio o de otro metal alcalino en un alcohol, tal como etanol, isopropanol, butanol, amil- o isoamilalcohol o fenol, trabajando en la reducción de derivados de ácido carboxílico según Bouveault-Blanc, preferentemente a la temperatura de ebullición de los alcoholes empleados. También se puede emplear una aleación de aluminio-niquel en una solución acuosa alcalina, en caso dado bajo adición de etanol. También son adecuadas para la producción de hidrógeno nascente las amalgamas de sodio o de aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa. La reacción se puede realizar también en fase heterogénea, empleándose convenientemente una fase acuosa y una fase bencénica o toluénica. Las temperaturas de reacción empleadas se encuentran entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado.
5. Como método de reducción en general se puede emplear la reacción con hidrógeno nascente. Este se puede producir, por ejemplo, mediante tratamiento de metales con ácidos o bases. Así se puede emplear, por ejemplo, una mezcla de cinc con ácido o lejía alcalina, de hierro con ácido clorhídrico o ácido acético o de estaño con ácido clorhídrico. También es adecuado el empleo de sodio o de otro metal alcalino en un alcohol, tal como etanol, isopropanol, butanol, amil- o isoamilalcohol o fenol, trabajando en la reducción de derivados de ácido carboxílico según Bouveault-Blanc, preferentemente a la temperatura de ebullición de los alcoholes empleados. También se puede emplear una aleación de aluminio-niquel en una solución acuosa alcalina, en caso dado bajo adición de etanol. También son adecuadas para la producción de hidrógeno nascente las amalgamas de sodio o de aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa. La reacción se puede realizar también en fase heterogénea, empleándose convenientemente una fase acuosa y una fase bencénica o toluénica. Las temperaturas de reacción empleadas se encuentran entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado.
10. Como método de reducción en general se puede emplear la reacción con hidrógeno nascente. Este se puede producir, por ejemplo, mediante tratamiento de metales con ácidos o bases. Así se puede emplear, por ejemplo, una mezcla de cinc con ácido o lejía alcalina, de hierro con ácido clorhídrico o ácido acético o de estaño con ácido clorhídrico. También es adecuado el empleo de sodio o de otro metal alcalino en un alcohol, tal como etanol, isopropanol, butanol, amil- o isoamilalcohol o fenol, trabajando en la reducción de derivados de ácido carboxílico según Bouveault-Blanc, preferentemente a la temperatura de ebullición de los alcoholes empleados. También se puede emplear una aleación de aluminio-niquel en una solución acuosa alcalina, en caso dado bajo adición de etanol. También son adecuadas para la producción de hidrógeno nascente las amalgamas de sodio o de aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa. La reacción se puede realizar también en fase heterogénea, empleándose convenientemente una fase acuosa y una fase bencénica o toluénica. Las temperaturas de reacción empleadas se encuentran entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado.
15. Como método de reducción en general se puede emplear la reacción con hidrógeno nascente. Este se puede producir, por ejemplo, mediante tratamiento de metales con ácidos o bases. Así se puede emplear, por ejemplo, una mezcla de cinc con ácido o lejía alcalina, de hierro con ácido clorhídrico o ácido acético o de estaño con ácido clorhídrico. También es adecuado el empleo de sodio o de otro metal alcalino en un alcohol, tal como etanol, isopropanol, butanol, amil- o isoamilalcohol o fenol, trabajando en la reducción de derivados de ácido carboxílico según Bouveault-Blanc, preferentemente a la temperatura de ebullición de los alcoholes empleados. También se puede emplear una aleación de aluminio-niquel en una solución acuosa alcalina, en caso dado bajo adición de etanol. También son adecuadas para la producción de hidrógeno nascente las amalgamas de sodio o de aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa. La reacción se puede realizar también en fase heterogénea, empleándose convenientemente una fase acuosa y una fase bencénica o toluénica. Las temperaturas de reacción empleadas se encuentran entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado.
20. Como método de reducción en general se puede emplear la reacción con hidrógeno nascente. Este se puede producir, por ejemplo, mediante tratamiento de metales con ácidos o bases. Así se puede emplear, por ejemplo, una mezcla de cinc con ácido o lejía alcalina, de hierro con ácido clorhídrico o ácido acético o de estaño con ácido clorhídrico. También es adecuado el empleo de sodio o de otro metal alcalino en un alcohol, tal como etanol, isopropanol, butanol, amil- o isoamilalcohol o fenol, trabajando en la reducción de derivados de ácido carboxílico según Bouveault-Blanc, preferentemente a la temperatura de ebullición de los alcoholes empleados. También se puede emplear una aleación de aluminio-niquel en una solución acuosa alcalina, en caso dado bajo adición de etanol. También son adecuadas para la producción de hidrógeno nascente las amalgamas de sodio o de aluminio en solución acuoso-alcohólica o acuosa. La reacción se puede realizar también en fase heterogénea, empleándose convenientemente una fase acuosa y una fase bencénica o toluénica. Las temperaturas de reacción empleadas se encuentran entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente empleado.

- Si como agente de reducción se emplea un hidruro de metal complejo, tal como, ante todo,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$  ó  $\text{NaBH}_4$ , en caso dado bajo adición de catalizadores tales como  $\text{Bf}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  ó  $\text{LiBr}$ , entonces se trabaja convenientemente en presencia de uno de los disolventes usuales, preferentemente en un éter, tal como dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano.
25. Si como agente de reducción se emplea un hidruro de metal complejo, tal como, ante todo,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$  ó  $\text{NaBH}_4$ , en caso dado bajo adición de catalizadores tales como  $\text{Bf}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  ó  $\text{LiBr}$ , entonces se trabaja convenientemente en presencia de uno de los disolventes usuales, preferentemente en un éter, tal como dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano.
30. Si como agente de reducción se emplea un hidruro de metal complejo, tal como, ante todo,  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$  ó  $\text{NaBH}_4$ , en caso dado bajo adición de catalizadores tales como  $\text{Bf}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$  ó  $\text{LiBr}$ , entonces se trabaja convenientemente en presencia de uno de los disolventes usuales, preferentemente en un éter, tal como dietiléter, tetrahidrofurano o dioxano.

401198

25



- Las reacciones se realizan ventajosamente entre  $-80^{\circ}$  y el punto de ebullición del disolvente. La descomposición de los complejos de metal formados se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, con éter húmedo o una solución acuosa de cloruro amónico. Un medio de reducción especialmente preferido es  $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$ : este se puede emplear para la reducción de aldehidos, ácidos carboxílicos, ésteres, anhídridos y haluros de ácidos carboxílicos de fórmula II ( $\text{X}^1 =$
5.  $-\text{CHR}^3-\text{A}$ ) a los compuestos de fórmula I.
10. Los aldehidos de fórmula II ( $\text{X}^1 = -\text{CHR}^3-\text{CHO}$ ) se pueden reducir, además, según Meerwein-Ponndorf, trabajándose con alcoholatos de aluminio, preferentemente isopropilato o etilano de aluminio, por ejemplo, en benceno o tolueno, a temperaturas entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente.
15. Los nitrilos de fórmula II ( $\text{X}^1 = -\text{CHR}^3-\text{CN}$ ) se pueden transformar en los alcoholes de fórmula I, por ejemplo, mediante tratamiento con hidrógeno en presencia de níquel Raney y un intercambiador de cationes en medio acuoso. Las amidas de fórmula II ( $\text{X}^1 = -\text{CHR}^3-\text{CONH}_2$ ) se pueden disociar reductivamente a los alcoholes de fórmula I también por electrólisis en solución metanólica acuosa en presencia de cloruro tetrametilamónico.
20. Un compuesto de fórmula II ( $\text{X}^1 = \text{Z}^2, \text{Z}^3$  ó  $\text{Z}^4$ ) se puede transformar en un compuesto de fórmula I asimismo por tratamiento con medios reductores, preferentemente cededores de hidrógeno, por ejemplo, con amalgama de sodio o hidrógeno catalíticamente activado.
- 25.
- 30.

25 MAR. 1972



401198

Si se parte de un epóxido de fórmula II ( $X^1 =$  oxiran-2-ilo ó 2-metil-oxiran-2-ilo) entonces se obtienen los compuestos de fórmula I, por ejemplo, por tratamiento con  $LiAlH_4$  en presencia de  $AlCl_3$  ó con  $BH_3-BF_3$ , preferentemente en tetrahidrofurano a  $0^\circ$ .

- Además, los compuestos de fórmula I se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de halógeno o un éster de ácido sulfónico de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-CH_2Y$ ) con un medio solvolizador, tal como un alcohol, un ácido o también  $H_2O$ , preferentemente en presencia de un catalizador ácido o básico, o con una sal de metal o bien alcoholato de metal. Así se obtienen, por ejemplo, alcoholes de fórmula I saponificando un compuesto de halógeno de fórmula II ( $X^1 = CHR^3CH_2-Hal$ ; Hal = Cl, Br, I) en solución o suspensión acuosa o acuoso-alcohólica, en caso dado bajo adición de un facilitador de la solución, tal como de un alcohol, glicol o poliglicoléter.
- 10.
- 15.

- Como medio de saponificación se emplean por lo general bases o sales básicas, preferentemente alcalis, tales como NaOH ó KOH; pero también se pueden emplear suspensiones de  $Ca(OH)_2$ ,  $Pb(OH)_2$  ó AgOH. La saponificación se efectúa generalmente a temperatura más elevada, por ejemplo, a la temperatura de ebullición del disolvente. Un haluro de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-CH_2-Hal$ ) se puede hacer reaccionar también en un medio no-acuoso, agitando su solución en un disolvente usual, en ausencia de agua, con AgOH ó  $Pb(OH)_2$  suspendido, bajo el calor de ebullición.
- 20.
- 25.

30. Los éteres de fórmula I ( $R^1 = OR^{10}$ ;  $R^2 = H$ ) se

25 MAR 1955

401198



obtienen si los compuestos de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-$   
 $CH_2OM$ ; M = el equivalente a un átomo de metal, prefe-  
rentemente Na ó K) se hacen reaccionar según los mé-  
todos de la síntesis de Williamson con un compuesto  
de fórmula XI



5. en la que  $R^{10}$  significa alquilo con hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono, arilo con 6 a 12 átomos de carbono o aralquilo con 7 a 12 átomos de carbono. Para obtener productos unitarios se protegerá aquí, por lo general, previamente el grupo OH en el heterociclo y los grupos protectores se disociarán de nuevo después de la reacción. Ventajosamente se prepara el alcoholato sódico mediante goteo de una solución del alcohol de fórmula I ( $R^1 = OH$ ) en un disolvente usual a una suspensión finalmente dispersa de la cantidad de Na calculada en un disolvente inerte, preferentemente tolueno o xileno. Si se emplean los cloruros o bromuros menos reactivos de fórmula XI ( $Y = Cl$  ó  $Br$ ), entonces se puede agregar algo de KI. La mezcla de reacción es seguidamente hervida hasta que se vuelva neutra. Los feniléteres se obtienen mezclando la solución alcohólica de alcoholato alcalino con un equivalente del fenol correspondiente y elaborando por lo demás como se ha descrito para el alquiléter. Para la obtención de los feniléteres entran además en consideración, como disolventes, el agua o los alcoholes acuosos. Pero también se pueden reaccionar los alcoholatos o fenolatos alcalinos de fórmula  $R^{10}OM$  con com-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

25 MAR. 1972



401198

puestos de halógeno de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-CH_2-Hal$ ).

Si se trabaja aquí en suspensión, entonces se emplean en este caso especialmente disolventes inertes tales como éter, tetrahidrofurano, acetona o benceno.

5. Naturalmente se pueden obtener según este método también los diéters de fórmula I ( $R^1 = -OR^{10}$ ,  $R^2 = R^{10}$ ) si compuestos de partida de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-CH_2OH$ ;  $R^2 = R^{10}$ ) se hacen reaccionar con los compuestos de fórmula XI.
10. En forma análoga se obtienen los ésteres de fórmula I ( $R^1 = O-acilo$ ,  $R^2 = H$ ) hirviendo las sustancias de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-CH_2-Y$ ) en solución acuosa, acuoso-alcohólica o alcohólica, con las sales alcalinas de los ácidos carboxílicos a esterificar.
15. Un aditivo de trietilamina acelera la reacción. Si se quieren obtener acetatos de fórmula I ( $R^1 = OCOCH_3$ ;  $R^2 = H$ ) entonces consiste la forma de trabajo preferente en hervir los haluros o ésteres de ácido sulfónico de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-CH_2-Y$ ) con soluciones de acetato sódico anhidro en ácido acético glacial.
20. Para la obtención de los ésteres de fórmula I ( $R^1 = O-acilo$ ,  $R^2 = H$ ) también es posible hacer reaccionar los compuestos de halógeno de fórmula II ( $X^1 = -CHR^3-CH_2-Hal$ ) en un disolvente inerte usual con sales de plata de los ácidos correspondientes. En todas estas reacciones se protegiera por lo general previamente, para obtener productos unitarios, el grupo OH en el heterociclo y después de la reacción se volviera a disociar el grupos protector.
- 25.
30. Los compuestos obtenidos de fórmula I se



401198

5. pueden transformar también otros compuestos de fórmula I; así se pueden esterificar, por ejemplo, los alcoholes de fórmula I ( $R^1 = OH$ ,  $R^2 = H$ ) directamente con ácido en exceso, en caso dado en presencia de uno de los disolventes usuales, preferentemente de un hidrocarburo tal como benceno o tolueno, a los diésteres de fórmula I ( $R^1 = O$ -acilo,  $R^2 =$  acilo).

10. Por ejemplo, también se puede transformar un diéster obtenido de fórmula I ( $R^1 = O$ -acilo,  $R^2 =$  acilo) con ácido en exceso, en caso dado en presencia de uno de los disolventes usuales y/o de un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico en otro diéster de fórmula I.

15. Los compuestos de fórmula I se pueden obtener a partir de los productos de partida de fórmula II, donde  $X^1$  significa un resto oxiran-2-ilo ó 2-metiloxiran-2-ilo, mediante tratamiento con medios cededores de hidrógeno, preferentemente hidruros, tales como  $B_2H_6$  ó  $LiAlH_4$  en presencia de un ácido de Lewis, tal como  $BF_3$  ó  $AlCl_3$ . La reacción se efectúa en uno de los disolventes usuales, preferentemente un éter, tal como dietiléter o tetrahidrofurano a temperaturas entre  $-20^\circ$  y  $+30^\circ$ , preferentemente entre  $-5^\circ$  y  $+5^\circ$ .

25. Partiendo de un compuesto de fórmula III ( $X^2 = W^2$ ) se obtienen los compuestos de fórmula I según procedimientos conocidos, por reacción con un medio ciclante, preferentemente por calentamiento en solución acuosa o suspensión, en caso dado en presencia de un catalizador ácido o básico, o en uno de
- 30.

401198

25 MAR



los disolventes orgánicos usuales, preferentemente, sin embargo, en un ácido orgánico tal como ácido fórmico, acético o propiónico, especialmente en presencia de un catalizador ácido, tal como HCl.

5. Un modo de trabajo especialmente preferente y ventajoso es no aislar los compuestos de fórmula III ( $X^2 = W^2$ ) sino obtenerlos en status nascendi con o sin la presencia de uno de los disolventes usuales, en caso dado bajo adición de un catalizador adecuado, y
10. ciclarlos directamente a compuestos de fórmula I. Según los productos de partida empleados se trabaja a temperaturas bajas, por ejemplo, temperatura ambiente, o a temperaturas mas elevadas, preferentemente a la temperatura de ebullición del disolvente empleado. En casos
15. individuales puede ser necesario realizar la reacción bajo presión (hasta 200 atmósferas) o a temperatura más elevada (hasta 300°). El empleo de un catalizador, por ejemplo, de una base tal como NaOH, KOH, carbonato sódico o potásico, es posible pero no imprescindible.
20. Los compuestos de fórmula I se obtienen también si en los compuestos diazoicos de fórmula III ( $X^2 = W^3$ ) la agrupación diazoica se intercambia por Cl ó Br según los métodos descritos en la literatura. El intercambio por cloro se efectúa preferentemente en
25. solución acuosa en presencia de  $Cu_2Cl_2$  según el método de Sandmeyer. El intercambio por bromo se puede realizar, por ejemplo, en solución acuosa en presencia de  $Cu_2Br_2$  según Sandmeyer o por reacción con bromo al perbromuro diazoico y ulterior ebullición en un disolvente
30. adecuado, por ejemplo, agua o en un alcohol inferior.

401198

25 MAR 1952



También se logran transformar los bromuros diazoicos con  $\text{HgBr}_2$  en los bromuros diazoicos de mercurio y descomponer estos térmicamente a los compuestos de bromo deseados.

5. El resto  $\text{R}^4$  se puede introducir en los compuestos de fórmula III ( $\text{X}^2 = \text{W}^4$ ) según los métodos descritos en la literatura, preferentemente mediante tratamiento con medios clorantes o bromantes.

Una cloración se efectúa, por ejemplo, por reacción directa con cloro elemental en un disolvente inerte, tal como agua,  $\text{CCl}_4$ , ácido acético, con o sin adición de catalizadores específicos, tales como, por ejemplo,  $\text{FeCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{SbCl}_3$  ó  $\text{SnCl}_4$ , preferentemente con  $\text{H}_2\text{O}_2$  o con  $\text{NaClO}_3$ , produciéndose la cloración por el cloro que se forma en statu nascendi; o por reacción con  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  en un disolvente inerte, tal como clorobenceno, en presencia de catalizadores formadores de radicales, por ejemplo, peróxidos, preferentemente a 80-180°; o por reacción con  $\text{NO}_2\text{Cl}$  ó  $\text{NOCl}$  en  $\text{CS}_2$  o hexano. Una bromación se logra con especial facilidad por reacción directa con bromo elemental en un disolvente inerte, tal como, por ejemplo  $\text{CS}_2$ , ácido acético o  $\text{CCl}_4$ , especialmente con adición de catalizadores específicos que actúan como transmisores de bromo, tales como, por ejemplo, virutas de hierro,  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{AlBr}_3$ ,  $\text{FeCl}_3$ , yodo o piridina, preferentemente entre -30° y 90°C; o también por reacción con ácido subbromico, hipobromitos acílicos, N-bromo-imidas, tal como N-bromosuccinimida, N-bromoftalimida u otros medios cededores de bromo, tal como 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoina, en disolventes inertes, tal como nitrobenzono o  $\text{CS}_2$ ,
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

401198

25



preferentemente a  $-10^{\circ}$  a  $150^{\circ}$ ; o por reacción con NOBr ó  $\text{NO}_2\text{Br}$  en  $\text{CS}_2$  o ciclohexano.

Los compuestos de fórmula I se obtienen a partir de los compuestos de fórmula III ( $X^2 = W^5$ )

5. mediante tratamiento con medios reductores, preferentemente cededores de hidrógeno. Así se puede realizar una hidrogenación del enlace doble en el heterociclo según uno de los métodos arriba explicados.

Los éteres de fórmula I ( $R^1 = \text{OH}$ ,  $R^2 = R^{10}$ )

10. se obtienen si compuestos de fórmula III ( $X^2 = W^6$ ;  $R^5 = \text{[H,OM]}$ ) se hacen reaccionar según los métodos de la síntesis de Williamson con un compuesto de fórmula XI. En este caso se trabaja, por ejemplo, bajo las condiciones de reacción arriba descritas.

Asimismo se pueden obtener los ésteres de

15. fórmula I ( $R^1 = \text{OH}$ ;  $R^2 = \text{acilo}$ ) según los métodos ya descritos.

Los compuestos de fórmula I se pueden obtener también a partir de los compuestos de fórmula III

20. ( $X^2 = W^6$ ;  $R^5 = \text{[H,Y]}$ ) mediante tratamiento con medios solvolizantes, tales como alcoholes, ácidos o también  $\text{H}_2\text{O}$ , preferentemente en presencia de un catalizador ácido o básico, según métodos conocidos o por reacción con una sal metálica o bien alcoholato metálico.

Un compuesto oxo de fórmula III ( $X^1 = W^6$ ;

25.  $R^5 = \text{O}$ ) se puede reducir mediante tratamiento con medios reductores, preferentemente cededores de hidrógeno, especialmente hidruros de metal complejos, según métodos conocidos, a los correspondientes compuestos hidroxi. Las condiciones de reacción se deben selec-
- 30.

401198



- cionar aquí de manera que, por ejemplo, por el empleo de  $\text{NaBH}_4$  en metanol, en caso dado en presencia de cloruro de aluminio o de bromuro de litio, no sea reducido el anillo fenílico. Se trabaja convenientemente en presencia de uno de los disolventes usuales, preferentemente en un alcohol inferior, éter, tetrahidrofurano o etilenglicoldimetiléter. La reacción se termina ventajosamente hirviendo la mezcla de reacción. La descomposición de los complejos de metal formados se puede realizar en la forma usual, por ejemplo, con una solución acuosa de cloruro amónico.
- 5.
- 10.

- Una variante de los métodos anteriormente descritos consiste en partir de un compuesto  $\text{X}^2\text{-X}^1$  ( $\text{X}^1 = \text{-CHR}^3\text{-A}$ ,  $\text{Z}^2$ ,  $\text{Z}^3$  ó  $\text{Z}^4$ ;  $\text{X}^2 = \text{W}^5$  ó  $\text{W}^6$  con  $\text{R}^5 = \text{O}$ ) y reaccionar éste con uno de los medios de reducción arriba descritos. Se forman así intermediariamente los compuestos de fórmula II ( $\text{X}^1 = \text{-CHR}^3\text{-A}$ ,  $\text{Z}^2$ ,  $\text{Z}^3$  ó  $\text{Z}^4$ ) o bien III ( $\text{X}^2 = \text{W}^5$  ó  $\text{W}^6$  con  $\text{R}^5 = \text{O}$ ) que - sin aislarlos - se hacen reaccionar ulteriormente a compuestos de fórmula I.
- 15.
- 20.

- También es posible hacer reaccionar un compuesto de fórmula  $\text{X}^2\text{-X}^1$  ( $\text{X}^1 = \text{-CHR}^3\text{-CH}_2\text{Y}$ ;  $\text{X}^2 = \text{W}^6$  con  $\text{R}^5 = \text{N, Y}$ ) con uno de los medios solvolizantes arriba descritos, no aislar los compuestos de fórmula II ( $\text{X}^1 = \text{-CHR}^3\text{-CH}_2\text{Y}$ ) ó bien III ( $\text{X}^2 = \text{W}^6$  con  $\text{R}^5 = \text{N, Y}$ ) que se forman sino seguir reaccionando inmediatamente con disolvente en exceso a los compuestos de fórmula I. Estos compuestos de partida de fórmula  $\text{X}^2\text{-X}^1$  se pueden reaccionar también con 2 equivalentes de una sal metálica o alcoholato metálico para obtener compuestos de fór-
- 25.
- 30.

401198



- mula I. Es especialmente ventajoso transformar un compuesto obtenido de fórmula I ( $R^1 = OH$ ,  $R^2 = H$ ) según uno de los métodos más arriba descritos con detalle, por alquilación o acilación, en un diéter de fórmula I ( $R^1 = OR^{10}$ ,  $R^2 = R^{10}$ ) o en un diéster de fórmula I ( $R^1 = O$ -acilo,  $R^2 =$  acilo). De esta manera se forman en la mayoría de los casos intermediariamente los correspondientes monoéteres o monoésteres, que inmediatamente son alquilados o bien acilados.
- 5.
10. Un compuesto de fórmula I se puede transformar con un ácido en la correspondiente sal de adición de ácido. Para esta reacción entran en consideración aquellos ácidos que suministran sales fisiológicamente compatibles. Así se pueden emplear ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como, por ejemplo, los ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos, alicíclicos, aralifáticos, aromáticos o heterocíclicos, mono- o polibásicos, tales como los ácidos fórmico, acético, propiónico, piválico, dietilacético, oxálico, maléico, succínico, pimélico, fumárico, maléico, láctico, tártrico, málico, los ácidos aminocarboxílicos, el ácido sulfamónico, benzoico, salicílico, fenilpropiónico, cítrico, glucónico, ascórbico, nicotónico, isonicotínico, metanosulfónico, etanodisulfónico,  $\beta$ -hidroxietanosulfónico,
- 15.
- 20.
- 25.
30. Por otra parte, los compuestos de fórmula I se pueden liberar de sus sales de adición de ácido me-

401198



- diante tratamiento con bases fuertes, tales como hidróxido sódico o potásico, carbonato sódico o potásico o bien de sus sales metálicas y amónicas mediante tratamiento con ácidos, ante todo con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico o sulfúrico.
- 5.
- En caso de que los compuestos de fórmula I contengan un centro asimétrico se presentarán generalmente en forma racémica. Si muestran dos centros asimétricos entonces se presentan en la síntesis, por lo general, como mezclas de dos racematos de las cuales, en forma en si conocida, se pueden aislar los distintos racematos, por ejemplo por repetidas recristalizaciones en disolventes adecuados, y obtener en forma pura.
- 10.
- Los racematos se pueden separar según un gran número de procedimientos conocidos, tal y como están indicados en la literatura, en sus antípodas ópticos. Así se pueden precipitar algunas mezclas racémicas como autéticos en lugar de en forma de cristales mixtos y separar de esta manera, pudiendo en estos casos ser también posible una precipitación selectiva. El método de la separación química tiene sin embargo preferencia. Según éste se forman de la mezcla racémica los diastereo-isómeros por reacción con un agente auxiliar ópticamente activo. Así se puede hacer reaccionar, en caso, dado, un ácido ópticamente activo con el grupo amino de un compuesto de fórmula I. Por ejemplo se pueden formar sales diastereo-isómeras de los compuestos de fórmula I con ácidos ópticamente activos, tales como ácido (+)- y (-)-tár
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



401198

- trico, ácido dibenzoil-(+)- y -(-)-tártrico, ácido diacetil-(+)- y -(-)-tártico, ácido camférico, ácido  $\beta$ -camfersulfónico, ácido (+)- y (-)-mandélico, ácido (+)- y (-)-málico, ácido (+)- y (-)-2-fenilbutírico, ácido (+)- y (-)-dinitrodifenílico o ácido (+)- y (-)-láctico. El enantiomorfo deseado de fórmula I se obtiene entonces por separación del agente auxiliar ópticamente activo según métodos conocidos.
5. Los compuestos hidroxilados de fórmula I ( $R^1 =$  OH y/o  $R^2 = H$ ) se pueden transformar más por esterificación con uno de los ácidos ópticamente activos arriba mencionados en ésteres diastereo-isómeros adecuados, que se pueden separar debido a sus diferentes propiedades. Los compuestos ópticamente activos de fórmula I se obtienen en cada caso por saponificación del diastereo-isómero puro. Pero también se pueden obtener primeramente, con anhídrido de ácido ftálico o de ácido succínico, los ésteres ácidos del ácido ftálico o bien succínico y los ácidos bibásicos así obtenidos transformar, por ejemplo, con una de las bases ópticamente activas mencionadas a continuación en las sales diastereo-isómeras y de éstas obtener los enantiomorfos puros: quinina, cinconidina, brucina, cinconina, hidroxihidrinamina, morfina, 1-feniletilamina, 1-naftiletilamina, feniloxinaftilmetilamina, cinidina o estriquina.
10. Especialmente ventajosa es la separación de los racematos, o bien de las mezclas de racematos, con ayuda de métodos cromatográficos. Se pueden emplear bien materiales soporte ópticamente activos,
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

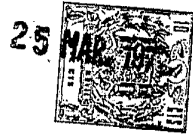
401198



- tales como por ejemplo ácido tártrico, fécula, azúcar de caña, celulosa o celulosa acetilada y eluyentes ópticamente inactivos y/u ópticamente activos para la separación de los enantiómeros puros o un material soporte ópticamente inactivo, tal como por ejemplo gel de sílice u óxido de aluminio en combinación con un eluyente ópticamente activo. Los antipodas ópticos se pueden separar también bioquímicamente empleando reacciones enzimáticas selectivas. Por ejemplo es posible el empleo de una hidrolasa en un éster de la mezcla racémica para la formación preferente de una forma ópticamente activa que saponice selectivamente uno de los enantiómeros y deje el otro sin variar.
- 5.
- 10.

- También es naturalmente posible obtener compuestos ópticamente activos, según los métodos descritos, empleando unos productos de partida que ya sean ópticamente activos.
- 15.

- Los nuevos compuestos se pueden emplear en mezcla con excipientes medicinales sólidos, líquidos y/o semilíquidos como medicamentos en la medicina humana y veterinaria. Como sustancias excipiente entran en consideración aquellos productos orgánicos o inorgánicos que sean adecuados para aplicación parenteral, enteral o topical y que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo, agua, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, polietilenglicoles, gelatina, lactosa, fécula, estearato de magnesio, talco, vaselina, colestestina. Para la aplicación parenteral sirven especialmente las soluciones, preferentemente las soluciones oleaginosas o acuosas, así como las suspensiones,
- 20.
- 25.
- 30.



401198

- emulsiones o implantados. Para la aplicación enteral son adecuadas las tabletas, grageas, jarabes, zumos o supositorios, para una aplicación topical los ungüentos, cremas o polvos. Los preparados indicados pueden estar en caso dado esterilizados o mezclados con medios auxiliares, tales como agentes de lubricación, conservación, estabilización o humectación, emulsionantes, sales para influenciar la presión osmótica, sustancias tampón, colorantes, sazonzantes y/o aromatizantes.
- 5.
- 10.

Las sustancias se administran preferentemente en una dosificación de 0,1 a 2000 mg por unidad de dosificación.

Ejemplo 1

15. Se hidrogenan 3,6 g de alcohol 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -alílico (obtenible a partir de alcohol 2-(3-nitro-4-clorofenil)-alílico y 3-hidroxipiperidina, reducción catalítica al compuesto amino, diazotación e intercambio del grupo diazoico por cloro) en una mezcla de metanol y acetato de etilo con hidrógeno a temperatura ambiente en presencia de 0,6 g de un catalizador de Pd-C (5 % en peso de Pd). Terminada la recepción de hidrógeno se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se fracciona. Se obtiene
- 20.
25. el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -propanol-(1) como mezcla de dos racematos; p.eb. 180°/0,05 mm; p.f. 75-82°.

- En forma análoga se obtiene a partir de:
30. alcohol 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\gamma$ -alílico,



401198

- alcohol 2- $\beta$ -bromo-4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenil- $\gamma$ -alílico,  
alcohol 2- $\beta$ -metil-4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenil- $\gamma$ -alílico,  
alcohol 2- $\beta$ -bromo-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil- $\gamma$ -alílico,  
alcohol 2- $\beta$ -metil-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil- $\gamma$ -alílico,
5. por hidrogenación, en presencia de Pd-C,  
el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenil- $\gamma$ -1-propanol;  
p.eb. 186-192<sup>o</sup>/0,01 mm,  
el 2- $\beta$ -bromo-4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenil- $\gamma$ -1-propanol,  
el 2- $\beta$ -metil-4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenil- $\gamma$ -1-propanol,
10. el 2- $\beta$ -bromo-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil- $\gamma$ -1-propanol,  
el 2- $\beta$ -metil-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil- $\gamma$ -1-propanol-
- b) Se disuelven 5,4 g de 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil- $\gamma$ -1-propanol (p.f. 75-82<sup>o</sup>) en 60 cc de dimetilformamida, bajo agitación y nitrógeno se agrega
15. 1 g de NaH, se sigue agitando durante otras 2 horas a 40<sup>o</sup>, lentamente se gotean entonces 6,2 g de yoduro metílico disuelto en 10 cc de dimetilformamida, se agita a 50-60<sup>o</sup>, después de 5 horas se agregan nuevamente 3,1 g de yoduro metílico en 10 cc de dimetilformamida y se sigue agitando
20. durante 13 horas a 50-60<sup>o</sup>. La solución de reacción se vierte en agua, se extrae con éter, la fase etérica se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el éter se separa por destilación y después de limpiar cromatográficamente el residuo (gel de sílice/benceno) se obtiene el 2- $\beta$ -cloro-
25. 4-(3-metoxipiperidino)-fenil- $\gamma$ -1-metoxi-propano; p.eb. = 143-146<sup>o</sup>/0,1 mm.

En forma análoga se obtienen por reacción de 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil- $\gamma$ -1-propanol con NaH y yoduro etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico o sec.butílico:

30.

401198<sup>25</sup>



- el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-etoxipiperidino)-fenil-1-etoxi-propano,
- el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-n-propoxi-piperidino)-fenil-1-n-propoxi-propano,
- 5. el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-isopropoxipiperidino)-fenil-1-isopropoxi-propano,
- el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-n-butoxipiperidino)-fenil-1-n-butoxi-propano,
- el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-isobutoxipiperidino)-fenil-1-isobutoxi-propano,
- 10. el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-sec.butoxipiperidino)-fenil-1-sec.butoxi-propano.

En lugar de los yoduros alquílicos arriba mencionados se pueden emplear también los correspondientes bromuros o sulfatos.

- 15. c) Se disuelven 5,4 g de 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil-1-propanol (p.f. 75-82°) en 25 cc de piridina, se agregan 25 cc de anhídrido acético, se deja reposar durante 24 horas a temperatura ambiente, se vierte en H<sub>2</sub>O, se extrae con éter, se lava con solución de
- 20. NaHCO<sub>3</sub> y agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se separa por destilación y el residuo se fracciona. Se obtiene el acetato de 2- $\beta$ -cloro-4-(3-acetoxipiperidino)-fenil-1-propilo como mezcla de dos racematos; p.eb. 175 - 178°/0,05 mm.
- 25. En forma análoga se obtiene a partir del racemato de punto de fusión más alto del 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil-1-propanol (p.f. 83-85°) un diacetato del p.eb. 175-177°/0,05 mm y del racemato de punto de fusión más bajo (p.f. 70-72°) un diacetato con el p.eb. 175-180°/0,05 mm.
- 30.

25 MAR. 1972

401198



Ejemplo 2

- Se gotea una solución de 5,3 g de 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil- $\gamma$ -propanal (obtenido de 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil- $\gamma$ -propionitrilo por hidrogenación con una mezcla de piridina-H<sub>2</sub>O-ácido acético en presencia de níquel Raney e hipofosfito de sodio) en 20 cc de éter a una suspensión de 1,0 g de LiAlH<sub>4</sub> en 50 cc de éter. La mezcla de reacción se hierve durante 2 horas, se agregan 2 cc de acetato de etilo y después 20 cc de una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl, se separa la fase etérica, se lava con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se separa por destilación y se obtiene el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil- $\gamma$ -1-propanol como mezcla de dos racematos; p.f. 75-82° (en acetato de etilo/hexano).
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 3

- a) Se hierven 6,2 g de 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil- $\gamma$ -propionato de etilo (mezcla de dos racematos, p.f. 160-165°) en 300 cc de tetrahidrofurano seco con 1,0 g de LiAlH<sub>4</sub>. Después de enfriar se descompone el LiAlH<sub>4</sub> en exceso con tetrahidrofurano húmedo, se agregan, gota a gota, 6 cc de solución acuosa 1-n de NaOH, se filtra, el disolvente se separa por destilación, el residuo se recoge en éter, se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el disolvente se separa por destilación y se obtiene el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil- $\gamma$ -1-propanol como mezcla de dos racematos, del p.f. 75-82°.
- 20.
- 25.

- El mismo producto se obtiene en forma análoga de otros ésteres del ácido 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-pi-
- 30.

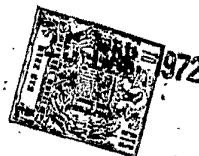
401198



peridino)-fenil-7-propiónico o bién del mismo ácido libre.

5. b) Se disuelven 5,4 g de 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil-7-propanol en 25 cc de piridina, bajo enfriamiento con hielo se gotean 5,6 g de cloruro hexanoílico, se deja reposar durante 18 horas a temperatura ambiente, se vierte entonces en agua, se extrae con éter y la fase etérica se lava con solución acuosa  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . Después de secar sobre  $\text{MgSO}_4$  se separa el éter por destilación y después de purificar cromatográficamente (gel de sílice/benceno) se obtiene el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hexanoiloxipiperidino)-fenil-7-1-propil-hexanoato, p.eb. 210-215°/0,05 mm.
- 10.

15. En forma análoga se obtiene por reacción con cloruro acetílico, cloruro propionílico, cloruro butirílico, cloruro pentanoílico ó cloruro benzoílico
20. en piridina el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-acetoxipiperidino)-fenil-7-1-propil-acetato; p.eb. 175-178°/0,05 mm, el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-propioniloxipiperidino)-fenil-7-1-propil-propionato, p.eb. 195-200°/0,1 mm,
25. el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-butiloxipiperidino)-fenil-7-1-propil-butirato, el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-pentanoiloxipiperidino)-fenil-7-1-propil-pentanoato, el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-benzoiloxipiperidino)-fenil-7-1-propil-benzoato.
- 30.



401198

Ejemplo 4

5. a) De modo análogo al ejemplo 3, se obtiene a partir del racemato de punto de fusión más bajo del ácido 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -propiónico (p.f. 140-145°) o bien de los ésteres correspondientes, por reducción con  $\text{LiAlH}_4$ , el racemato de punto de fusión más bajo del 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -1-propanol, p.f. 70-72°.

10. b) Análogo al ejemplo 3 se obtiene del racemato de punto de fusión más alto del ácido 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -propiónico (p.f. 179-181°) o bien los ésteres correspondientes, por reducción con  $\text{LiAlH}_4$  el racemato de punto de fusión más alto del 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -1-propanol, p.f. 83-85°.

15.

Ejemplo 5

De modo análogo al del ejemplo 3 se obtienen, a partir de

20. ácido 3-cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacético,  
ácido 3-bromo-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacético,  
ácido 3-metil-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenilacético,  
ácido 3-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacético,  
ácido 3-metil-4-(3-hidroxipiperidino)-fenilacético,  
ácido 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\gamma$ -propiónico,

25. co,  
ácido 2- $\beta$ -bromo-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\gamma$ -propiónico,  
co,  
ácido 2- $\beta$ -metil-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\gamma$ -propiónico,  
co,

30. ácido 2- $\beta$ -bromo-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -propiónico,

401198



- ácido 2- $\beta$ -metil-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -propiónico,  
o bién de los ésteres de estos ácidos, por reducción con  
LiAlH<sub>4</sub>,
5. el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\gamma$ -etanol,  
el 2- $\beta$ -bromo-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\gamma$ -etanol,  
el 2- $\beta$ -metil-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\gamma$ -etanol,  
el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -etanol;  
p.f. 98-100°; p.eb. 180-182°/0,01 mm,
10. el 2- $\beta$ -bromo-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -etanol,  
el 2- $\beta$ -metil-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -etanol,  
el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\gamma$ -1-propanol;  
p.eb. 186-192°/0,1 mm,  
el 2- $\beta$ -bromo-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\gamma$ -1-propanol,  
el 2- $\beta$ -metil-4-(3-hidroxipirrolidino)-fenil $\gamma$ -1-propanol,
15. el 2- $\beta$ -bromo-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -1-propanol,  
el 2- $\beta$ -metil-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -1-propanol,

Ejemplo 6

- Se hierven 4,7 g de 1-bromo-3- $\beta$ -cloro-4-(3-hi-  
droxipiperidino)-fenil $\gamma$ -propano (obtenido a partir de  
4-bromo-3-nitroacetofenona por reacción con 3-hidroxipi-  
peridina, hidrogenación catalítica de la 4-(3-hidroxipipe-  
ridino)-3-nitro-acetofenona obtenida, diazotación y reac-  
ción de Sandmeyer a la 3-cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-  
acetofenona [p.eb. 190-195°/0,2 mm] reacción con yoduro  
de magnesio metílico al 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-  
fenil $\gamma$ -2-propanol (p.f. 110-112°) deshidratación hiervien-  
do con ácido p-toluenosulfónico en tolueno, bromación  
con N-bromosuccinimida en CCl<sub>4</sub> hirviendo y ulterior hidro-  
genación catalítica) durante 4 horas en una mezcla de 40  
cc de H<sub>2</sub>O y 30 cc de etanol con 2 g de KOH. Después se
- 20.
- 25.
- 30.

401198



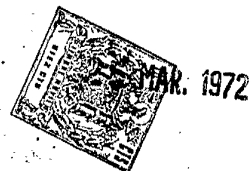
- separan por destilación 50 cc de disolvente, se diluye con 20 cc de H<sub>2</sub>O, se extrae con éter, la fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el éter se separa por destilación y se obtiene el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil $\gamma$ -propanil-(1) como mezcla de dos racematos; p.eb. 180°/0,05 mm, p.f. 75-82°.
- 5.

Ejemplo 7

- Se hierven 10 g de 2-(4-amino-3-clorofenil)-1-propanol (obtenible de ácido 2-(4-amino-3-clorofenil)-propiónico (p.f. 114-115°) por reducción con LiAlH<sub>4</sub>) con 28 g de 1,4-dibromo-butan-2-ol (p.eb. 70-75°/0,4 mm; obtenible a partir de 1,2,4-trihidroxibutano y HBr) durante 7 horas en 70 cc de etanol acuoso al 50 % y al mismo tiempo se gotean 14,4 g de NaOH en 50 cc de H<sub>2</sub>O.
- 10.
- 15.
- Después se hierve la mezcla, en la que intermediariamente se forma el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-bromo-3-hidroxi-1-butilamino)-fenil $\gamma$ -1-propanol y el 2- $\beta$ -cloro-4-(4-bromo-2-hidroxi-1-butilamino)-fenil $\gamma$ -1-propanol durante otras 3 horas, se separan por destilación 80 cc de disolvente,
- 20.
- se diluye con 30 cc de H<sub>2</sub>O, se extra con éter, la fase orgánica se lava con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, el éter se separa por destilación y se obtiene el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-pirrolidino)-fenil $\gamma$ -1-propanol como mezcla de dos racematos; p.eb. 186-192°/0,1 mm.

25. Ejemplo 8

- Se disuelven 19 g de 2- $\beta$ -amino-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil $\gamma$ -1-propanol (obtenible de ácido 2- $\beta$ -amino-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil $\gamma$ -propiónico por reducción con LiAlH<sub>4</sub>) en 75 cc de H<sub>2</sub>O y 26 cc de HCl concentrado, a 0-5° se agregan 5,5 g de NaNO<sub>2</sub>, disueltos en
- 30.



401198

- 25 cc de H<sub>2</sub>O, y la mezcla obtenida se vierte en chorro delgado en una solución hirviendo débilmente de 9 g de Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en 40 cc de HCl concentrado. Se deja reposar durante otros 30 minutos a 90-95°, se enfría, se satura con H<sub>2</sub>S, se filtra, se agita con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hasta que dé reacción alcalina se extrae con éter, se lava la fase etérea con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra, el éter se separa por destilación y se obtiene el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxi-piperidino)-fenil-1-propanol-(1) como mezcla de dos racematos; p.eb. 180°/0,05 mm; p.f. 75-82°.
- 5.
- 10.

Ejemplo 9

- De modo análogo al del ejemplo 3 se obtiene a partir de 2- $\beta$ -cloro-4-(3-oxopiperidino)-fenil-1-propanol (obtenible por reacción de 2-(3-nitro-4-bromofenil)-1-propanol con 3-piperidon-etilencetal, reducción del 2- $\beta$ -nitro-4-(3,3-etilendioxi-piperidino)-fenil-1-propanol obtenido al compuesto amino, diazotación bajo cetalhidrólisis simultánea y reacción de Sandmeyer) el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil-1-propanol-(1) como mezcla de racematos; p.eb. 180°/0,05 mm; p.f. 75-82°.
- 15.
- 20.

Ejemplo 10

- Se hierven 8,0 g de 2- $\beta$ -cloro-4-(3-bromopiperidino)-fenil-1-propanol (obtenible a partir de 2-(3-nitro-4-bromofenil)-1-propanol por reacción con 3,4-dehidropiperidina, reducción del 2- $\beta$ -nitro-4-(3,4-dehidropiperidino)-fenil-1-propanol obtenido, reacción de Sandmeyer, bromación del 2- $\beta$ -cloro-4-(3,4-dehidropiperidino)-fenil-1-propanol obtenido con N-bromosuccinimida y ulterior hidrogenación catalítica) durante 6 horas en una mezcla de 80 cc de H<sub>2</sub>O y 40 cc de etanol con 4 g
- 25.
- 30.

401198



- de KOH. Después de enfriar se agregan 80 cc de solución acuosa concentrada de NaCl, se extrae con éter, la fase etérea se lava con H<sub>2</sub>O, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se separa por destilación. Se obtiene el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-hidroxipiperidino)-fenil $\gamma$ -propanol-(1) como mezcla de dos racematos; p.eb. 180°/0,05 mm; p.f. 75-82°.
- 5.

Ejemplo 11

- Se disuelven 4,6 g de 1-propioniloxi-2- $\beta$ -cloro-4-(5-propioniloxi-3,4-dehidropiperidino)-fenil $\gamma$ -propano (obtenible a partir de 2- $\beta$ -cloro-4-(5-bromo-3,4-dehidropiperidino)-fenil $\gamma$ -1-propanol por reacción con propionato de sodio y ácido propiónico en presencia de poco anhídrido de ácido propiónico) en una mezcla de 40 cc de metanol y 20 cc de acetato de etilo y se hidrogena temperatura ambiente, en presencia de 1 g de catalizador de Pd-C (5 % en peso de Pd). Terminada la recepción de hidrógeno se filtra, el filtrado se evapora y el residuo se fracciona. Se obtiene el 2- $\beta$ -cloro-4-(3-propioniloxi-piperidino)-fenil $\gamma$ -1-propioniloxipropano como mezcla de dos racematos; p.eb. 195-200°/0,1 mm.
- 10.
- 15.
- 20.

N O T A

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 25 de Marzo de 1971, bajo el número P 21 14 420; accogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Con-
- 25.
- 30.

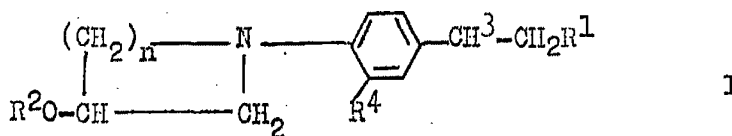
401198



venios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DE FENILALCANOL SUSTITUIDOS; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de derivados de fenilalcanol sustituidos de fórmula I

10.



en la que R<sup>1</sup> significa OH, alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, cicloalcoxi con hasta 6 átomos de carbono, ariloxi con 6 a 12 átomos de carbono, aralcoxi con 7 a 12 átomos de carbono o aciloxi con hasta 18 átomos de carbono, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, R<sup>2</sup> significa H, alquilo con hasta 6 átomos de carbono, cicloalquilo con hasta 6 átomos de carbono,

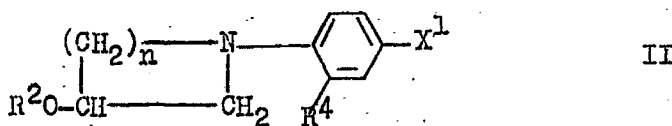
15.

arilo con 6 a 12 átomos de carbono, aralquilo con 7 a 12 átomos de carbono o acilo con hasta 18 átomos de carbono, preferentemente con hasta 6 átomos de carbono, R<sup>3</sup> significa H ó CH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> significa Cl, Br ó CH<sub>3</sub> y n significa 2 ó 3, así como sus sales de adición de

20.

ácido y sus sales amónicas cuaternarias, caracterizado porque un compuesto de fórmula general II

25.



30.

*ME*

401198



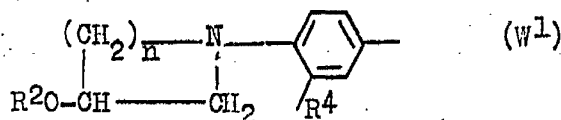
en la que  $X^1$  representa un resto transformable en la agrupación de fórmula  $-CHR^3-CH_2R^1 (= Z^1)$ , se hace reaccionar con un medio que transforme el grupo  $X^1$  en la agrupación de fórmula  $Z^1$ , o porque un compuesto de fórmula III

5.



en la que  $X^2$  significa un resto transformable en la agrupación de fórmula

10.



15.

se hace reaccionar con un medio que transforma el grupo  $X^2$  en una agrupación de fórmula  $W^1$ , y/o porque, en caso dado, un compuesto obtenido de fórmula I se transforma en otro compuesto de fórmula I y/o porque,

20.

en caso dado, un compuesto obtenido de fórmula I se transforma en sus sales de adición de ácido fisiológicamente compatibles o en sus compuestos amónicos cuaternarios, o se libera de sus sales de adición de ácido, y porque los racematos o las mezclas de racematos,

25.

en caso dado obtenidos, se separan en los racematos puros y/o enantiómeros.

2.- Procedimiento para la obtención de derivados de fenilalcanol sustituidos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

*ME*

401198



Esta Memoria consta de 43 hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid, 25 MAR. 1972

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG.-

J. GÓMEZ ACEBO Y MODEY  
p. p. Firmado F. Hernández Ruiz

me